МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР
УПРАВЛЕНИЕ ПО ВНЕДРЕНИЮ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

ПРИМЕНЕНИЕ СОЛЕЙ ЛИТИЯ В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Методические рекомендации

Москва — 1983

Настоящие методические рекомендации составлены младшим научным сотрудником С. Н. МОСОЛОВЫМ в отделе психофармакотерапии (руководитель — проф. Г. Я. Авруцкий) Московского научно-исследовательского института психиатрии Минздрава РСФСР (директор — проф. В. В. Ковалев).

Местным органам здравоохранения разрешается размножить данные методические рекомендации в необходимом количестве экземпляров.

«УТВЕРЖДАЮ»
Начальник Управления по внедрению
новых лекарственных средств
и медицинской техники,
Председатель Постоянного Совета
по психиатрии Минздрава СССР
Э. А. Бабаян
10 января 1983 года.
№ 21-59/ПС-83-1/ПФ

ПРИМЕНЕНИЕ СОЛЕЙ ЛИТИЯ В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

(Методические рекомендации)

Два последних десятилетия ознаменовались бурным ростом масштабов применения солей лития для лечения психических расстройств во всех странах мира. Накопленный клинический опыт и живой интерес к познанию механизмов действия лития вызвали огромный поток литературы. Значительно расширились показания к его применению, возросло количество новых препаратов, содержащих литий, в том числе отечественных (микалит, оксибутират лития), отличающихся рядом особенностей действия. Более подробно изучено сочетанное применение солей лития с нейролептиками, антидепрессантами, возникновение побочных явлений и осложнений, а также тактика их купирования. Вместе с тем, систематизированное изложение новых современных знаний по этим вопросам в доступном практическим врачам виде в отечественной литературе отсутствует. Все это определило необходимость издания настоящих методических рекомендаций.

I. Фармакокинетические, фармакологические и биохимические свойства солей лития. Механизм действия

Независимо от пути введения соли лития в организме быстро диссоциируют и циркулируют в виде ионов. Ионы лития легко всасываются из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация в крови при пероральном приеме карбоната лития создается уже через 1—3 часа. Ионы лития не связываются белковыми фракциями крови и поэтому быстро разносятся во все ткани организма. Быстрее всего литий проникает в почки, наиболее медленно — в мозг.

В спинно-мозговой жидкости содержится в среднем в 2 раза меньше лития, чем в плазме крови. 95% введенного лития выводится почками. Хотя для полного выведения из организма требуется 10—14 дней, половина введенной дозы элиминируется уже через сутки. Выведение лития происходит пропорционально его концентрации в плазме крови, при этом 4/5 части фильтруемого через клубочки лития реабсорбируется.

Терапевтический эффект зависит от постоянного наличия необходимой концентрации лития в тканях мозга. Поскольку ион лития сохраняет свою физическую целостность в организме и через некоторое время после начала лечения, устанавливается динамическое равновесие между его концентрацией в плазме крови и в тканях, то поддерживая ее на определенном уровне, можно косвенно судить о постоянстве содержания лития в клетках мозга. Это позволяет врачу держать под контролем терапевтическое и токсическое действия лития.

Механизм действия солей лития в настоящее время ясен недостаточно. Наиболее распространена гипотеза об увеличении литием реаптейка («повторного захвата») свободного норадреналина пресинаптическими адренэргическими окончаниями в ЦНС. Тем самым уменьшается количество активного норадреналина, действующего на постсинаптические адренэргические рецепторы, и снижается возбудимость нервной системы. В формировании фармакологического эффекта участвует также антисеротонинэргическое влияние лития. На клеточном уровне литий действует как антагонист натрия и способен вытеснять его из клетки. Аккумуляция лития в клетке приводит к изменению переноса моновалентных катионов через клеточную мембрану. Некоторые исследователи считают, что литий таким образом корригирует нарушения, обусловленные генетическим дефектом в клеточных мембранах, иногда наблюдаемым у больных МДП. Кроме этого, соли лития подавляют активацию центральной аденилатциклазы (фермент, катализирующий действие аденозинмонофосфата) путем блокады выработки катехоламинов, тиреотропного и антидиуретического гормонов; угнетают синтез и высвобождение из синапсов ацетилхолина; нарушают холиновый транспорт и увеличивают концентрацию холина в клетках; блокируют цикл Кребса на стадии образования кетоглутаровой кислоты, что понижает выработку глутаминовой кислоты, являющейся возбуждающим нейромедиатором в ЦНС, конкурирующим с гаммааминомасляной кислотой (ГАМК); стимулируют продукцию ГАМК в центральных

структурах; понижают функцию щитовидной железы, которая в ряде случаев при мании бывает повышена; изменяют обмен ионов калия, магния и кальция в организме; вмешиваются в синтез простагландинов; изменяют чувствительность рецепторов к нейромедиаторам; стимулируют гемопоэз и изменяют деятельность иммунных лимфоцитов; на энергетический обмен и окислительные процессы оказывают депримирующее действие, в основе которого лежит угнетение гликолиза, окисления в цикле трикарбоновых кислот, нарушение транспорта и биосинтеза липидов, окисление жирных кислот и ингибирование функции коэнзима А. Соли лития в той или иной степени затрагивают большинство биологических систем организма, что требует повышенной ответственности и внимания со стороны врача, рекомендующего подчас длительную терапию солями лития.

II. Общие принципы и методика терапии, препараты лития

Лечебное действие солей лития обусловлено постоянным присутствием определенного количества лития в организме. Однократный прием терапевтического эффекта не дает, поэтому в крови должна поддерживаться необходимая концентрация лития. Наибольшее распространение получило определение уровня лития в сыворотке крови при помощи различных модификаций метода пламенной фотометрии, которые характеризуются высокой специфичностью и чувствительностью, простотой процедуры и относительно небольшой стоимостью оборудования. Концентрация лития определяется через 8—12 часов после приема последней дозы лития, чаще утром, натощак, до первого приема.

Для эффективной терапии солями лития чрезвычайно большое значение имеет правильно подобранная доза, которая рассчитывается так, чтобы концентрация лития в плазме крови была не ниже 0,5 и не выше 1,4 мэкв/л. При более низких концентрациях как лечебное, так и профилактическое действие лития, как правило, не проявляется, при более высоких могут появляться начальные симптомы литиевой интоксикации. Эти границы являются в известной степени условными, иногда терапевтический эффект развивается и при концентрациях 0,4—0,5 мэкв/л, иногда при концентрациях, близких к токсическим — 1,3—1,5 мэкв/л. Оптимальный интервал для достижения непосредственного терапевтического эффекта — 0,8—1,2 мэкв/л, для профилактического — 0,5—0,8 мэкв/л. Возраст, вес и, главное, способность к выведению лития из организма значительно варьируют у от-

дельных больных, в связи с чем существенно различаются индивидуальные дозы, обеспечивающие необходимую концентрацию. Отмечается зависимость между результатами терапии и дозой лития, необходимой для достижения его максимальной устойчивой концентрации в крови: прогноз лучше в тех случаях, где для достижения необходимой концентрации требуются малые дозы (600—900 мг) и, наоборот, там, где концентрация в 0,6 мэкв/л достигается при дозах 1800 мг и выше — прогноз хуже.

С целью предикции терапевтической эффективности можно определять так называемый эритроцитарный индекс лития, который представляет собой процентное отношение концентрации лития в эритроцитах к концентрации лития в плазме. У больных с аффективными психозами эритроцитарный индекс повышен. Индекс выше у больных с наследственностью, отягощенной биполярными аффективными колебаниями. Вместе с тем, литий по разному распределяется в эритроцитах и плазме в зависимости от фазы заболевания и ремиссии. Отсюда различная прогностическая значимость индекса на отдельных этапах заболевания. В ремиссии более низкие показатели коррелируют с успешной профилактической терапией; между тем, при депрессии успешной терапии сопутствуют более высокие величины (больше 40).

Хотя контроль за содержанием лития, позволяя предотвращать опасность интоксикации и обеспечивая постоянную концентрацию препарата в плазме крови, является важнейшим условием успеха терапии, лечение солями лития можно, но с бо́льшей осторожностью, проводить и в тех случаях, когда нет возможности определения его концентрации в крови. При этом дозы регулируются по терапевтическому эффекту и выраженности побочных явлений. Нужно учитывать, что однократный прием 300 мг карбоната лития через 2—4 часа создает пик концентрации, примерно равный 0,2—0,4 мэкв/л, а 600 мг — 0,3—0,6 мэкв/л. Появление кратковременных побочных явлений и неприятных субъективных ощущений на верхних границах допустимой концентрации лития в крови считается безвредным (см. ниже). Вместе с тем, появление стойкой тошноты и тремора, особенно если этому предшествовал достаточно длительный прием препаратов лития, являются первыми симптомами возможной передозировки и требуют снижения дозы лития.

Выбор врачом дозы препарата преследует цель как можно быстрее создать необходимую концентрацию лития в организме. Однако, больному нельзя давать одномоментно большую дозу препарата, поскольку быстрая и полная

абсорбция лития из кишечника создает на короткое время повышенную концентрацию лития в плазме крови, что в свою очередь вызывает кратковременное появление побочных явлений. Чтобы избежать этого, дневную дозу карбоната лития распределяют на 3 приема и для замедления скорости всасывания из желудочно-кишечного тракта назначают препарат после еды.

Суточные дозы и темп наращивания зависят от поставленной задачи терапии и вида препарата лития.

В настоящее время наиболее распространено применение углекислой соли лития **(карбоната лития)**. Препарат выпускается в таблетках по 300 мг. Лечение маниакальных состояний рекомендуется начинать с 900 мг в сутки (по 1 таблетке 3 раза), постепенно повышая дозу за 4—5 дней до 1500—2100 мг. Контроль за содержанием лития в крови при наращивании доз и высоких дозах вплоть до достижения клинического эффекта и устойчивой терапевтической концентрации, необходимо проводить еженедельно; в первую неделю, особенно при быстром темпе наращивания, уровень лития желательно определять дважды. При отсутствии побочных явлений и если концентрация лития в плазме не превышает 1,4 мэкв/л, дозы препарата под контролем концентрации продолжают повышать до достижения отчетливого терапевтического эффекта. Иногда доза может достигать 2700—3000 мг в сутки. Однако, при отсутствии возможности контроля за содержанием лития в плазме крови повышать суточную дозу свыше 2100 мг не рекомендуется. После купирования основных проявлений маниакального состояния, как правило, ко 2-й—3-й неделе, дозу лития постепенно снижают и поддерживают концентрацию лития в крови на уровне 0,5—0,8 мэкв/л. При установлении равновесия между приемом и выделением лития, которое характеризуется подобранной устойчивой дозой и концентрацией его в крови, определение лития в крови может проводиться 1 раз в месяц. Больным, нуждающимся в последующей превентивной терапии, подбирают профилактические дозы лития.

Профилактическую терапию карбонатом лития начинают с минимальных суточных доз (300—600 мг, 1—2 раза в день, утром и вечером). Через неделю определяют концентрацию лития в плазме крови. Если она не достигает необходимого уровня (0,6 мэкв/л), дозу повышают на 300 мг и через неделю вновь проверяют концентрацию. Постепенно повышая таким образом дозу, подбирают количество препарата, обеспечивающее концентрацию 0,4—0,6 мэкв/л. Обычно профилактические дозы составляют 900—1200 мг

карбоната лития в день, их равномерно распределяют на 3-х разовый прием. Если количество таблеток не кратно 3, бо́льшая доза должна приходиться на вечер. После подбора адекватной, профилактической дозы концентрация лития в крови должна определяться достаточно регулярно, сначала не реже 1 раза в 2 месяца, в последующем — спустя 6—12 месяцев, 1 раз в 4—6 месяцев. При изменении дозы лития концентрацию вновь необходимо проверить через неделю. Профилактическое действие лития обнаруживается лишь после 5—6 и более месяцев терапии, которую больной должен принимать в течение длительного времени (годами), а иногда и всю свою жизнь. Большое количество случаев неэффективности профилактической терапии связано с нерегулярностью приема, перерывами в лечении, его преждевременным окончанием при длительном отсутствии приступа. Поэтому важное значение имеют вопросы преемственности терапии между стационаром и диспансером, регулярное наблюдение за больными, систематические беседы о необходимости длительного лечения с больными и их родственниками.

Учитывая недостатки длительного лечения литием (возможность развития побочных эффектов, усиление риска обострения течения психоза после отмены по какой-либо причине препаратов лития, ежедневный прием препарата, периодическое взятие проб крови), следует воздерживаться от профилактического назначения лития при редких (1 раз в год и менее) и легкопротекающих (т. е. несопровождающихся дезадаптацией поведения больного) обострениях. Желательно избегать применения лития без эффекта более 2-х лет; заранее по клиническим, биохимическим и семейно-генетическим показателям стараться выявлять больных, у которых литий заведомо может оказаться малоэффективным; учитывать индивидуальные особенности каждого больного (его личностные черты, семейную обстановку, его отношение к длительному приему препарата, возможность контроля со стороны родственников за регулярностью приема и др.).

Несколько облегчает проведение профилактической терапии применение микрокапсулированного карбоната лития **(микалит)**. Выпускается в капсулах по 400 мг. Препарат содержит 80% карбоната лития и 20% ацетата целлюлозы. Микалит постепенно растворяется в воде и высвобождает литий в течение 12—24 часов после приема, являясь, таким образом, пролонгом суточного действия. Для достижения профилактической концентрации лития в плазме крови и

терапевтического эффекта обычно достаточно приема 1—2 капсул в день, т. е., как правило, одной вечерней дозы. При этом в течение дня создается более равномерная и стабильная (т. е. без кратковременных «всплесков» сразу после приема) по сравнению с карбонатом лития концентрация (небольшой пик приходится на фазу сна, за время которого всасывается около 50% лития), что позволяет добиться эффекта при меньшей концентрации лития в крови (0,3—0,5 мэкв/л) и, соответственно, с меньшим риском возникновения побочных явлений. Кроме того, одно- или двухразовый прием значительно более удобен для больных.

Своеобразными свойствами обладает оригинальный отечественный препарат **оксибутират лития**, который является единственной растворимой в воде солью лития, пригодной для парентерального введения. Выпускается в ампулах по 2 мл 20% раствора, в которых содержится 400 мг оксибутирата лития. Препарат является активным психотропным средством и обладает антиманиакальными свойствами лития и транквилизирующим действием гаммаоксимасляной кислоты (ГОМК). Препарат малотоксичен и не обладает местнораздражающим действием. Оксибутират лития вводится внутримышечно, внутривенно медленно или внутривенно капельно обычно на физиологическом растворе или 5% растворе глюкозы. При подборе дозы, кроме концентрации лития в плазме крови, необходимо учитывать то, что 1 мэкв лития (6,9 мг) содержится в 110 мг оксибутирата лития по сравнению с 37 мг карбоната лития. Иначе говоря, чтобы ввести то же количество лития в организм, доза оксибутирата должна быть приблизительно в 3 раза больше, чем доза карбоната лития. Для достижения клинического эффекта нередко бывает достаточно применение меньших доз, от 1600 до 4800 мг в сутки. Наиболее часто используются дозы от 1600 до 3200 мг. Хотя концентрация лития в плазме крови при таких дозах обычно не поднимается до терапевтического уровня, а варьирует в пределах от 0,4 до 0,8 мэкв/л, этого бывает вполне достаточно для купирования маниакального возбуждения. Поскольку препарат сразу поступает в кровяное русло, где кратковременно может создаваться избыточная концентрация, при внутривенном введении не рекомендуется вводить одномоментно более 1200—1600 мг. Суточную дозу необходимо распределять равномерно на 2—3 введения и по возможности использовать медленные капельные вливания. Начинать терапию желательно с небольших доз (800—1200 мг в сутки), а затем постепенно наращивать ежедневно на 400—800 мг до достижения клинического эф-

фекта и под контролем концентрации лития в плазме крови. При этом концентрацию не следует поднимать выше 0,8—1,0 мэкв/л. Эффект у маниакальных больных обычно наступает в первые 2—3 суток введения оксибутирата лития. При необходимости терапию можно продолжать до 2—4 недель с последующей постепенной заменой карбонатом лития. Применение карбоната лития можно также сочетать с оксибутиратом лития с первых дней терапии. При этом наблюдение за концентрацией лития в плазме крови должно быть более тщательным и производиться, особенно в первую неделю терапии, через каждые 2—3 дня. Оксибутират лития в этом случае обычно применяется 1—2 недели, после чего постепенно отменяется и заменяется карбонатом таким образом, чтобы не было резких перепадов уровня лития в плазме крови. Более длительное введение оксибутирата лития нецелесообразно, т. к. к этому времени уже развивается терапевтический эффект карбоната и, кроме того, исчерпывается срок, в течение которого оксибутират лития максимально проявляет свое психотропное действие. В целом, нужно отметить, что сохраняя все положительные качества неорганических солей лития, клинический эффект оксибутирата лития развивается быстрее (в среднем ко 2—5 дню лечения), при меньших концентрациях лития в плазме крови, что практически исключает риск возможной интоксикации. Вместе с тем, ко 2-й—3-й неделе лечения темп редукции маниакальной симптоматики при применении оксибутирата лития заметно замедляется и даже несколько уступает карбонату лития. Кроме того, оксибутират имеет преимущества перед неорганическими солями лития из-за меньшего повреждающего воздействия на окислительно-восстановительные ферментативные процессы и функцию печени, а также наличия антигипоксического эффекта.

При необходимости все препараты лития могут сочетаться с любыми психотропными средствами, прежде всего с нейролептиками для быстрого купирования сильного маниакального возбуждения и антидепрессантами для коррекции возможных субдепрессивных состояний при профилактической терапии. Такие сочетания, однако, в ряде случаев способны увеличивать внутриклеточную концентрацию лития, даже при терапевтических уровнях лития в плазме крови, и повышать риск возникновения нейротоксических реакций. Поэтому присоединение трициклических антидепрессантов и нейролептиков различных химических групп желательно проводить при несколько более низких концентрациях лития в плазме крови.

III. Применение препаратов солей лития в клинической практике (Показания к терапии)

1) Маниакально-депрессивный психоз (применение с лечебной целью)

Основным показанием к назначению солей лития являются **маниакальные и гипоманиакальные фазы МДП.** У 70—80% больных уже после недельного применения карбоната лития наступает улучшение. Хотя общий процент больных, выходящих из состояния мании, не отличается от такового при применении нейролептиков, литий по сравнению с нейролептической терапией обладает рядом особенностей. 1) Действие солей лития развивается относительно медленнее, чем у нейролептиков (карбоната лития к 5—10 дню, оксибутирата к 2—5 дню). Особенно отчетливо это проявляется в отношении купирования психомоторного возбуждения и нормализации расстройств сна. 2) Соли лития по сравнению с нейролептиками обладают более узким спектром действия, т. е. наиболее эффективны при типичных (классических) маниях и менее эффективны при атипичных маниакальных состояниях с привнесением другой симптоматики. 3) Соли лития равномерно редуцируют все компоненты маниакальной триады, не вызывая седации и сомноленции. 4) Литий наиболее полно воздействует на гипертимный аффект, не приводя к развитию «заторможенных» и «скрытых» гипоманий, и способствует тем самым быстрому становлению наиболее качественной ремиссии. По общей эффективности соли лития сравниваются с нейролептиками уже к концу 2-й недели лечения и в дальнейшем существенно превосходят их. При этом сокращается длительность восстановительного периода (в частности, быстрее восстанавливается продуктивность), процесс реадаптации и часто длительность госпитализации. 5) В отличие от нейролептиков соли лития не обладают депрессогенными свойствами. 6) По сравнению с нейролептиками соли лития являются более щадящим средством лечения маний, поскольку не вызывают тяжелых экстрапирамидных побочных эффектов. 7) Наиболее важной стороной действия лития является стабилизирующий «нормотимический» эффект. Литий как бы «замораживает» состояние на некотором, близком к эутимному, уровне. При этом состояние больных по субъективным и объективным оценкам практически не отличается от преморбидного. 8) Соли лития обладают бо́льшей эффектив-

ностью при маниакальных состояниях с выраженным «циркадно-витальным» симптомокомплексом (т. е. литий способствует уменьшению размаха суточных колебаний настроения по эндогенному типу и наиболее полноценно воздействует на витальные ощущения «сверхздоровья»), с определенной неустойчивостью аффекта, некоторой его лабильностью, а также элементами депрессивного аффекта (смешанные аффективные состояния), которые могут проявляться в виде внезапных жалоб депрессивного характера, нерезко выраженной ипохондричности, тревожности, элементов депрессивной деперсонализации, иногда противоположным по знаку аффективным бредом, частичной критикой на высоте мании, тягостным чувством внутренней раздраженности, недовольством собственным состоянием («унлюст» — мания). Соли лития достаточно эффективны также при более отчетливо выраженных смешанных аффективных состояниях. Большим преимуществом солей лития является также возможность контроля за концентрацией лития в плазме крови, что позволяет корригировать дозу.

Прямыми показаниями к назначению препаратов лития являются гипоманиакальные состояния, мании средней степени выраженности, протрагированные и хронические маниакальные состояния в рамках циклотимии и МДП. При сильном маниакальном возбудежнии, «неистовой» мании со склонностью к агрессии и разрушительным действиям, «спутанной мании», эффективность солей лития ограничена. В этом случае необходимо добавлять быстродействующий нейролептик, лучше галоперидол, дозы которого по мере проявления действия лития постепенно снижают. Применение солей лития должно продолжаться вплоть до спонтанного окончания фазы, длительность которой устанавливают по предыдущим (в среднем 2—3 месяца). Больных с короткими ремиссиями между фазами постепенно переводят на профилактические дозы лития.

При преобладании в статусе гневливости, раздражительности желательно дополнительное присоединение галоперидола. При «психопатоподобных» маниях с конфликтностью, фамильрностью, развязностью поведения, нередко сочетающихся с расторможенностью низших влечений, как правило, необходима добавка «малых» нейролептиков (меллерил, неулептил). Другие атипичные варианты маниакальных состояний, «непродуктивная мания», «экзальтированная мания» и, особенно, «дурашливая мания» также требуют присоединения нейролептической терапии. Наличие элементов дурашливости, кривлянья, гримасничания часто свидетельст-

вует о худшем прогнозе терапии вообще и, в особенности, солями лития.

С нарастанием аффективно-бредовой симптоматики в статусе в рамках атипичного МДП, т. е. бредовой мании со сверхценными образованиями, склонностью к фантазированию, идеями горделивости, озарения, благоприятного значения, доброжелательного отношения, выраженными идеями переоценки собственной личности, нередко развивающихся на фоне торжественно-приподнятого настроения, экстатического аффекта со слезами благодарности, умиления или ощущением проникновения в суть вещей, т. е., когда практически невозможно отделить маниакальный аффект от бредовых компонентов статуса, эффект солей лития несколько снижается. Вместе с тем, при таких состояниях они, в особенности оксибутират лития, часто не уступают по эффективности нейролептикам.

На **депрессивные фазы** литий не оказывает прямого воздействия и полезен только незначительной подгруппе депрессивных больных. Этих больных характеризуют биполярный тип течения аффективных колебаний, наследственная отягощенность циркулярным аффективным психозом, эндогенный ритм суточных аффективных колебаний, наличие в психопатологической картине черт смешанного аффекта, повышенное отношение концентраций в плазме крови кальция и магния, повышенный эритроцитарный индекс и ряд других биохимических показателей. Литий бывает более эффективен при ажитированных, тревожных формах депрессий. Вместе с тем, по антидепрессивной активности литий практически всегда уступает трициклическим антидепрессантам. Поэтому его назначение целесообразно только у резистентных к терапии больных и если лечащий врач пытается быстрее достичь профилактического действия. Эффект лития при этом развивается еще медленнее, чем при мании, т. е. ко 2-й—3-й неделе лечения. Литий можно применять совместно с трициклическими антидепрессантами. При этом эффект не только не снижается, но в некоторых случаях усиливается.

2) Профилактическое применение солей лития при фазно-протекающих эндогенных прихозах

Кроме описанных непосредственных лечебных свойств, литий является единственным известным в настоящее время средством, замедляющим биологические ритмы, в том числе циркадный. Наибольшее значение в этом отношении имеет свойство солей лития предотвращать наступление или зна-

чительно смягчать выраженность очередной аффективной фазы, т. е. оказывать профилактическое действие. Под профилактическим действием подразумевается способность лития при длительном непрерывном приеме предотвращать в последующем течении болезни развитие маниакальных и депрессивных состояний, шизоаффективных приступов при рекуррентном течении шизофрении, а также фругих фазнопротекающих психозах («циклоидных», органических и др.). Профилактическое действие лития проявляется лишь после нескольких месяцев, а иногда лет лечения. В течение первого года терапии могут наблюдаться сглаженные аффективные фазы, которые позже либо полностью исчезают, либо субъективно переживаются больными как легкие колебания настроения, быстро корригирующиеся и не достигающие выраженной степени. Профилактический эффект солей лития отмечается в среднем у 70% больных рекуррентными аффективными расстройствами. Сокращается количество и длительность маниакальных и депрессивных фаз, госпитализаций, число суицидальных попыток, возрастает продолжительность интермиссий. Развивается и своеобразная трансформация клинической картины. Происходит уменьшение остроты и выраженности самого аффекта, особенно его витального компонента («девитализация»), размаха аффективных колебаний в течение суток, изменчивости, лабильности симптомов, уменьшаются охваченность сознания больного аффективными бредовыми идеями, выраженность расстройств сна. При маниакальных приступах наблюдается смягчение маниакального напора, гневливости, чувства нетерпения, непереносимости, не столь часто возникают идеи величия, реформаторства, изобретательства, уменьшается конфликтность, расторможенность влечений, активность аффективно-бредового поведения, иногда на высоте психоза появляются элементы критики, больных раздражает собственная гиперактивность, «гонка мыслей» которую они пытаются преодолеть, часто отсутствуют веселость, довольство своим самочувствием. В депрессивных приступах редуцируются витальные ощущения тоски, гнетущее чувство безысходности, бессмысленности существования, уменьшается выраженность идей самообвинения, самоуничижения, суицидальные мысли теряют свою насыщенность и редко реализуются в тенденции, обнаруживается частичная критика, возникают сомнения в своей греховности, менее болезненно переносится «чувство бесчувствия». Вместе с тем, могут усиливаться астенические, анергические и адинамические проявления депрессии, больные предъявляют жалобы

на вялость, слабость, утомляемость, потерю интересов, активности, «апатию», нередки сомато-вегетативные расстройства. При последовательном длительном применении лития эти проявления ослабевают и постепенно переходят на едва заметный субъективный уровень. Претерпевают видоизменение и шизоаффективные приступы: прежде всего уменьшается аффективная насыщенность, изменчивость, редуцируется выраженность наиболее напряженных аффектов: растерянности, тревоги, экстаза. При этом возможно сохранение острых иллюзорно-бредовых (интерметаморфоз), галлюцинаторных, фантастических и других переживаний, которые легко могут купироваться присоединением антибредовых нейролептиков. Постепенно и приступы переходят на амбулаторный, циклотимный уровень. При этом соблюдается обратный порядок характерного этапного развития шизоаффективного приступа. В первых обострениях исчезает онейроидное помрачение сознания, затем фантастический, острый парафренный бред и последним интерметаморфоз (бред инсценировки, ложные узнавания и др.). Реже наблюдается неравномерный тип динамики аффективных приступов при терапии литием. В этом случае сначала может происходить некоторое утяжеление и учащение обострений с последующим внезапным полным прекращением их и возобновлением через некоторое время на циклотимном уровне. При таком варианте динамики первоначальная неэффективность лития может привести к его ошибочной отмене.

Еще реже встречаются больные, у которых сразу после начала терапии происходит полное прекращение приступов, или прекращаются только фазы какого-либо одного полюса.

Хотя наилучшие результаты профилактического лечения отмечаются при классическом варианте МДП, характеризующегося типичными по психопатологическим особенностям фазами с четкой периодичностью, профилактическое действие лития часто обнаруживается при любых формах заболеваний, в которых имеются периодические аутохтонные аффективные колебания. Среди эндогенных психозов соли лития с профилактической целью применяют при атипичных вариантах МДП, шизоаффективных («переходных») психозах, циркулярной шизофрении, рекуррентной (периодической) шизофрении, протекающей с шизоаффективными приступами различной структуры, приступообразных формах шизофрении и при малопрогредиентной шизофрении с аффективными колебаниями.

Терапия литием приобретает особое значение в связи с тем, что лекарственный патоморфоз переводит многие виды

психических расстройств на циркулярный уровень. Чаще встречаются континуальные формы течения аффективных психозов, происходит усиление циркулярности с развитием беспорядочных колебаний аффекта, рецидивов по типу «качелей», явлений «быстрой смены фаз». В преодолении этих негативных сторон лекарственного патоморфоза соли лития представляются незаменимым средством. Однако, эффективность их применения при непрерывно-циркулярном типе течения ниже, чем у больных с наличием отчетливых светлых промежутков между обострениями. Эти случаи требуют настойчивой и длительной терапии препаратами лития, поскольку континуальность течения преодолевается крайне медленно и постепенно, обычно в течение 1—2 лет.

Эффективность профилактики литием при биполярном и униполярном типах течения аффективных психозов приблизительно равна. Вместе с тем, по сравнению с трициклическими антидепрессантами при биполярном течении заболевания литий обладает более сильным профилактическим действием. При эндогенной униполярной депрессии превентивный эффект лития и антидепрессантов одинаков. Эффективность превентивной терапии при биполярном типе течения МДП составляет около 70%, при униполярных эндогенных периодических депрессиях и инволюционных меланхолиях — около 55%, циркулярной шизофрении — около 60%, шизоаффективных психозах — около 50%. При приступообразных формах эффективность профилактической терапии заметно снижается, более благоприятные результаты отмечаются в случае периодически повторяющихся аффективно-бредовых приступов однообразной структуры и большого удельного веса биполярных аффективных колебаний в течении заболевания. В целом, при фазно-протекающих формах шизофрении наблюдается меньшая, по сравнению с МДП, однородность реагирования на профилактику литием: у одной группы больных обнаруживаются очень хорошие результаты, у другой — отсутствие эффекта или даже ухудшение состояния. Учитывая, однако, тот факт, что всякая другая терапия может повлечь за собой явления отрицательного лекарственного патоморфоза, попытка применения солей лития оправдана при большинстве приступообразных форм шизофрении. Присоединение иногда необходимой в этих случаях адекватной нейролептической терапии, как правило, не ухудшает положительных результатов профилактики. Вместе с тем, нужно учитывать, что с нарастанием прогредиентности процесса, негативных изменений личности и некритичности больных к заболеванию, эффективность те-

рапии препаратами лития снижается. Они не оказывают влияния на стойкие обсессивно-фобические расстройства, кататоническую симптоматику, галлюцинаторно-параноидные расстройства, процессуальные нарушения мышления. Прогноз терапии хуже при затяжных подострых депрессивных состояниях (длительностью более 1 года) с преобладанием анергических, гипобулических, астенических, сенесто-ипохондрических и деперсонализационных расстройств. Для предикции эффективности профилактического лечения литием имеют значение преморбидные особенности личности: эффективность выше при наличии циклотимных и гипертимных черт в структуре личности и ниже при сензитивных и тревожно-мнительных чертах. Растянутый дебют заболевания, с постепенным нарастанием аффективной продромальной симптоматики также может свидетельствовать о худшем прогнозе.

Профилактические и лечебные свойства лития выше у больных с наследственностью, отягощенной рекуррентными аффективными расстройствами. Эффективность профилактического применения лития прямо пропорциональна положительному действию лития в остром периоде.

Уровень лития в плазме крови не оказывает решающего влияния на эффективность профилактики. В этом отношении большее значение имеет поддержание его на стабильных цифрах. Однако, при высоких концентрациях лития в плазме крови препарат в большей степени предотвращает мании, чем депрессии. Имеется прямая зависимость между положительным профилактическим эффектом и способностью организма задерживать литий, а также величиной эритроцитарного индекса. Все эти показатели, однако не играют самостоятельной роли и должны учитываться в совокупности с другими общепризнанными прогностическими факторами.

Не следует забывать, что одним из главных залогов успеха профилактической терапии солями лития является длительный, настойчиво и регулярно проводимый, ежедневный прием препарата под контролем концентрации лития в плазме крови. С течением времени профилактическая эффективность лития не только не ослабевает, но иногда даже усиливается. Вместе с тем, прекращение приема лития даже после успешного применения его в течение 5—8 лет заметно повышает риск возникновения рецидива и может повести к резкому ухудшению течения психоза. Поэтому врач должен идти на отмену лития лишь в крайних случаях и настойчиво разъяснять больным необходимость длительного и регулярного приема препаратов лития даже при видимом благополучии состояния.

3) Шизофрения

Литий, редуцируя аффективные расстройства, оставляет нетронутыми параноидные структуры и нарушения мышления. Вместе с тем, существует группа больных, одинаково хорошо реагирующих как на литий, так и на нейролептики. Вероятность лечебного действия лития тем больше, чем: 1) более выражены и типичны маниакальные расстройства и особенно их гипертимный компонент и гиперактивность, при этом, чем непосредственнее, теснее галлюцинаторно-бредовые структуры связаны с аффектом, тем больше имеется шансов рассчитывать на успех терапии литием; 2) более отчетливо в течении заболевания наблюдается цикличность, периодичность и приступообразность психотических расстройств и чем, соответственно, чище и длительнее ремиссии; 3) больше острота развития приступа, ажитация, напряженность аффекта наличие элементов растерянности, сверхотвлекаемости; 4) более выражена изменчивость статуса, размах колебаний аффекта, его нестойкость, элементы смешанного аффективного состояния; 5) менее полиморфна клиническая картина приступа, менее выражена симптоматика, гетерономная аффективно-бредовому регистру поражения психики и часто обусловленная процессуальными явлениями, личностными особенностями и органической патопластикой; 6) менее выражены признаки прогредиентного течения и, в частности, изменения личности. Особое значение имеют первые 2 пункта. Эти особенности называют «мишенями» действия лития. В действительности литий часто оказывается эффективным там, где психическое состояние сопровождается выраженными или даже стертыми редуцированными компонентами маниакальной триады, гиперактивностью, внутренним подъемом, которые лишь отдаленно могут напоминать маниакальную фазу, но фактически представляют собой скрытую гипертимию. Это же касается любых, прежде всего, редуцированных аффективных расстройств или их эквивалентов, протекающих со сколь-нибудь выраженной периодичностью, цикличностью.

Препараты лития при шизофрении изолированно, как правило, не применяются, т. к. они уступают по эффективности нейролептикам и особенно сочетанной терапии литием с нейролептиками. **Применение солей лития в изолированном виде** с терапевтическими целями наиболее эффективно при классических маниакальных состояниях или маниях с чертами смешанного аффекта в рамках МДП. В этих случаях литий превосходит как нейролептики, так и сочетанную

терапию. При различных формах «переходных» психозов (атипичном МДП, циклоидном, шизоаффективном психозах), с нарастанием атипии в структуре маниакального синдрома, эффективность солей лития снижается, но превосходит целый ряд нейролептиков, особенно седативных, и несколько уступает сочетанной терапии литием с бутирофенонами. При периодической шизофрении и особенно при близких к ней формах приступообразной общая эффективность лития все заметнее уступает сочетанной терапии, но в некоторых случаях все же оказывается близкой к эффективности нейролептиков. При менее благоприятных типах течения (параноидном, злокачественном) применение солей лития в изолированном виде практически бесполезно. Необходимо учитывать, что действие препаратов лития при маниакально-бредовых состояниях развивается еще более медленно, чем при чистых маниях. Применение оксибутирата лития, по сравнению с карбонатом, оказывается в этих случаях предпочтительнее.

Литий в изолированном виде приходится также применять у больных с непереносимостью нейролептиков. Извращенная реакция на нейролептики часто бывает связана с сопутствующей органической недостаточностью ЦНС, на которую могут указывать, в частности, плохая переносимость жары, духоты, езды в транспорте, тяжелые соматические заболевания, травмы головы и ряд других анамнестических данных. При маниакальных и маниакально-бредовых состояниях эта органически неполноценная «почва» нередко выражается в явлениях сенсорной гиперестезии, чрезмерной яркости, протопатичности переживаний, аффективной лабильности, аффекте нетерпения, непереносимости или, наоборот, в оттенке благодушия (эйфории), массивных соматовегетативных расстройствах, кошмарных сновидениях. Значение солей лития, особенно в сочетании с мощными транквилизаторами (феназепам, седуксен), в лечении таких состояний трудно переоценить.

Большое распространение в терапии маниакальных и маниакально-бредовых состояний находит **сочетанное применение солей лития с нейролептиками.** При этом, как правило, преследуется 3 цели: 1) достичь быстрого купирования возбуждения, что позволяет дождаться эффекта лития; 2) одновременно и, следовательно, более полноценно воздействовать на галлюцинаторно-бредовый и аффективный компоненты статуса; 3) после купирования состояния быстрее перейти к профилактической терапии одними препаратами

лития. Сочетанная терапия маниакальных и маниакально-бредовых состояний существенно превосходит нейролептическую почти при всех типах течения шизофрении, за исключением непрерывной параноидной и злокачественной (ядерной) шизофрении, а также практически при всех аффективно-бредовых синдромах, исключая маниакально-гебефренный с параноидным бредом, протекающий в рамках ядерной шизофрении. Вслед за маниакальным аффектом быстрее редуцируется связанная с ним галлюцинаторно-бредовая симптоматика. В ряде случаев происходит своеобразное «разрыхление» бредового компонента статуса с вычленением и более быстрой редукцией, связанного с гипертимным аффектом бреда, прежде всего мегаломанического. При этом отмечается сокращение длительности острых психотических проявлений, психомоторного возбуждения, восстановительного периода, реадаптации и, в конечном итоге, длительности госпитализации. Это связано с тем, что при сочетанной терапии реже встречаются случаи резистентности к терапии, частичные и полные инверсии аффекта, а также развитие «заторможенных маний». Последнее связано с возможностью применения более низких эффективных доз нейролептиков, что может свидетельствовать о взаимном потенцировании действия препаратов. У больных со смешанным аффектом, сдвоенными аффективно-бредовыми приступами или континуальным типом течения заболевания присоединение лития обеспечивает непрерывность воздействия и нивелирует размах аффективных колебаний. Основные клинические тенденции, влияющие на эффективность сочетанной терапии, в целом соответствуют описанным выше общим закономерностям действия лития при шизофрении. Наряду с этим, присоединение лития к длительно проводимой и малоэффективной нейролептической терапии у больных с затяжным течением маниакально-бредовых приступов, с протрагированной психопатоподобной гипоманией и некоторых других менее курабельных состояниях в ряде случаев приводит к неожиданному улучшению и установлению ремиссии.

Комбинированное применение различных препаратов лития и нейролептиков должно носить динамичный характер, т. е. меняться в процессе терапии. При смене препаратов нужно руководствоваться прежде всего динамикой клинической картины. Вместе с тем, имеется ряд общих принципов динамичной терапии маниакальных и маниакально-бредовых состояний в рамках фазно-протекающих психозов с предполагаемым благоприятным прогнозом, соблюдение которых позволяет избежать затягивания приступа, нецелесообразного

назначения препаратов и развития нежелательных побочных явлений:

1) с первых дней лечения совместное применение оксибутирата и карбоната лития с последующей отменой оксибутирата при установлении достаточной концентрации лития в плазме крови, чаще к концу 2-й недели терапии;

2) комбинирование лития с бутирофенонами (чаще галоперидолом, реже — триседилом), при необходимости внутримышечно. При улучшении, как правило, наступающим в течение 2—3 недель, постепенная отмена нейролептиков с переводом на терапию только препаратами лития (карбонатом лития или микалитом);

3) ограничение введения седативных нейролептиков первыми 3—5 днями лечения, в последующем — только симптоматическое назначение их для купирования расстройств сна и двигательного возбуждения.

Еще одним, довольно распространенным способом применения солей лития является частичная отмена психотропных средств на фоне лития. Модификация этой методики отличается от обычного варианта отмены тем, что в процессе наращивания доз совместно с другими психотропными средствами назначают литий, который продолжают применять после внезапной отмены остальных препаратов. Концентрация лития в плазме крови при этом не должна быть меньше 0,8 мэкв/л, что соответствует терапевтическому уровню. Литий назначают, главным образом, с целью профилактики инверсии аффекта (перехода в манию) у больных с биполярными циркулярными расстройствами. Такая модификация приводит в ряде случаев к обрыву неоправданно затянувшегося шизоаффективного бреда не только с депрессивной, но и маниакальной окраской аффекта. Кроме того, литий сглаживает сомато-неврологическое сопровождение синдрома «отмены», сдерживает аффективное «раскачивание» и способствует более быстрому установлению ремиссии. Известно, что диуретики усиливают эффективность одномоментной отмены психотропных средств. Однако, их совместное применение с солями лития должно проводится крайне осторожно, т. к. диуретики, кроме осмотических, способствуют задержке лития в организме и, следовательно, повышают риск интоксикации. Осмотические диуретики, наоборот, способствуют выведению лития и их применение, как правило, требует коррекции дозы лития и его концентрации в плазме крови в сторону увеличения.

Наряду с описанными выше тенденциями и закономерностями действия солей лития при их сочетании с адекватно

подобранной нейролептической терапией, большое влияние на эффективность терапии оказывают тип течения шизофрении, синдром и его клинические особенности. Рассмотрим более подробно некоторые частные и малоописанные возможности эффективного подключения солей лития к правильно выбранному режиму нейролептической терапии.

Особая роль принадлежит солям лития в долечивании остаточных проявлений редуцированной гипертимии, которая часто является проявлением незавершенности острого маниакально-бредового приступа. Такая гипомания часто скрыта от врача фармакогенно упорядоченным поведением, некоторой моторной заторможенностью, сонливостью, внешней индифферентностью, безразличием к происходящему и может проявляться эпизодами раздражительности, эксплозивности, оживлением ассоциаций, неожиданной гиперактивностью, которые часто бывают спровоцированы какими-либо реактивными моментами. Подобные состояния без дополнительного применения лития при снижении доз нейролептиков могут привести к рецидиву психоза.

Часто в рамках приступообразной шизофрении маниакальное состояние бывает как бы прикрыто психопатоподобным поведением. Аффект, как правило, носит злобно-раздражительный характер, отсутствует стремление к деятельности, повышенная интеллектуальная продуктивность, преобладает расторможенность влечений, сексуальная распущенность, стремление к алкоголю, дромоманические тенденции (стремление к бродяжничеству). Поведение таких больных характеризуется развязностью, демонстративностью, разбросанностью, истериформностью. Они склонны ко лжи, бывают враждебны и агрессивны. Подобные состояния принято называть **«психопатоподобной манией»**. При них оказываются эффективными «малые» нейролептики (неулептил, меллерил), иногда инъекции модитен-депо. Не следует забывать о малых дозах «мощных» нейролептиков (триседила, мажептила). Нейролептики быстро снимают малодифференцированный галлюцинаторно-бредовый компонент, психомоторное возбуждение, импульсивные влечения, агрессивные тенденции. Однако, измененный гипертимный аффект может довольно долго поддерживать расстройства поведения. Присоединение лития к нейролептической терапии, устраняя его, смягчает картину заболевания, уменьшает раздражительность эксплозивность, корригирует поведение, предотвращает импульсивные поступки и в целом ряде случаев приводит к стабилизации состояния и установлению ремиссии.

Нередко встречаются **маниакально-паранойяльные** приступы с характерным сочетанием стертого маниакального аффекта и систематизированных бредовых идей реформаторства, изобретательства, в части случаев сопровождающихся сутяжничеством, кверуляторной, «разоблачательской» деятельностью. Гиперактивность таких больных узко направлена на реализацию своих изобретений, переустройство окружающей среды, внедрение в жизнь новых методов лечения. С окончанием периода повышенного настроения исчезают и бредовые идеи. За бредовым поведением бывает довольно сложно распознать гипертимию. Вместе с тем, именно с гипоманиакального аффекта чаще всего начинается приступ. Длительная терапия антибредовыми нейролептиками в этих случаях не всегда эффективна. Наряду с редукцией актуальности паранойяльных идей и нарастанием нейролепсии, она нередко приводит к затягиванию гипомании и всего приступа в целом. Присоединение лития часто вскрывает «тлеющий» гипертимный аффект и приводит к полной редукции бреда, появлению критики и установлению ремиссии.

Неплохие результаты сочетанной терапии нередко наблюдаются при так называемом «шизоаффективном» варианте **ядерной шизофрении**, который характеризуется беспорядочными колебаниями, хаотическим мерцанием аффективной и галлюцинаторно-бредовой симптоматики. Присоединение лития в ряде случаев снимает своеобразное ундулирующее «раскачивание» симптоматики от маниакально-гебефренной к депрессивно-ступорозной протекающей все же в рамках кататоно-гебефренного регистра.

В клинике **вялотекущей шизофрении** также нередко наблюдаются своеобразное «мерцание», «раскачивание» сложных симптомокомплексов с сочетанием негативных, психопатоподобных, неврозоподобных, рудиментарных параноидных, кататоно-гебефренных расстройств и атипичной аффективной патологии от субдепрессий до гипоманий. Назначение лития в подобных состояниях приводит в ряде случаев к сглаживанию колебаний, появлению большей устойчивости симптоматики, упрощению клинической картины синдрома, отсечению аффективной насыщенности. Это в свою очередь позволяет наладить адекватную терапию другими психотропными средствами, подобрать оптимальные дозы, препараты, прием которых рассчитан на длительный срок. Стабилизация состояния способствует быстрому восстановлению работоспособности, упорядочиванию поведения, возвращению больных в жизнь.

Таким образом, практически при всех вариантах маниакальных и маниакально-бредовых состояний в рамках шизофрении присоединение солей лития к нейролептической терапии оказывает дополнительный благоприятный эффект, заключающийся в более быстром купировании гипертимного компонента статуса и связанного с ним аффективного экспансивного бреда и ряда других продуктивных симптомов. При этом наблюдается расслоение симптоматики, нарушается стройность синдрома и создаются благоприятные условия для действия нейролептиков на персистирующие парафренные, параноидные, паранойяльные, психопатоподобные, кататоно-гебефренные и другие структуры а также на ряд симптомов, традиционно относящихся к дефицитарным (например, резонерство, некоторые нарушения мышления, протекающие с идеаторным оживлением, манерность, шизофазические расстройства и др.). Наряду с этим, трудно переоценить значение лития в выявлении и лечении «скрытой» циркулярности, фазности и «скрытых» явлений гипомании, которые часто поддерживают, «питают» гетерономную психопатологическую симптоматику и приводят к появлению своеобразных, резистентных к терапии, редуцированных и постоянно ундулирущих симптомокомплексов. Лишая их скрытой аффективности, циркулярности, сглаживая чрезмерную лабильность, литий способствует стабилизации состояния и установлению устойчивой ремиссии. В этом отношении соли лития являются, пожалуй, единственным известным в настоящее время средством, противостоящим указанным отрицательным тенденциям лекарственного патоморфоза.

4) Другие психические расстройства

1. Алкоголизм

Известно, что алкоголизму часто сопутствуют легкие аффективные нарушения. Соли лития при умеренной концентрации лития в плазме крови (от 0,4 до 1,0 мэкв/л), заметно уменьшают их выраженность, особенно в том случае, если патология аффективной сферы наблюдалась еще до формирования алкоголизма. Больные становятся менее раздражительными, вспыльчивыми, конфликтными, тускнеет психопатоподобная симптоматика, уменьшаются астено-депрессивные жалобы, головные боли, неуверенность в себе, исчезает тяга к приему алкогольных напитков. При профилактическом приеме в ряде случаев наблюдается удлинение ремиссии, уменьшение числа рецидивов, количества и выраженности депрессивных эпизодов, больные более спокойно реаги-

руют на жизненные неурядицы. При возникновении рецидив протекает на более ровном эмоциональном фоне, менее выражены явления абстиненции, быстрее достигается контакт с врачом и возможность выработки у больного установок на добровольное антиалкогольное лечение. Однако, широкое внедрение солей лития в наркологическую практику затруднено тем, что многим больным не удается провести длительный курс терапии ввиду нерегулярности приема и частого самопроизвольного прекращения лечения больными.

2. Синдром предменструального напряжения

Синдром предменструального напряжения характеризуется психическим напряжением, постоянной раздражительностью и отсутствием чувства отдыха в течение 2 недель перед менструацией. Синдром может также сопровождаться аффективными расстройствами, нарушениями сна (бессонницей, или наоборот, сонливостью, двигательным беспокойством во время сна), а также многочисленными субъективными ощущениями и сомато-вегетативными жалобами. Объективно отмечается только пастозность голеней и стоп, реже лица. Значительное смягчение психических расстройств при предменструальном напряжении, особенно в случае выраженного аффективного компонента (дисфории), достигается применением небольших доз карбоната лития (от 600 до 900 мг, при концентрации лития в плазме крови от 0,4 до 0,8 мэкв/л).

3. Лекарственная зависимость

Благоприятное действие лития отмечается при лечении и профилактике различных токсикоманий (злоупотребление барбитуратами, психостимуляторами, транквилизаторами, наркотическими аналгетиками, амфетамином). При этом прежде всего уменьшается выраженность аффективных симптомов, эйфории, субъективно легче переносится отнятие наркотика, явления абстиненции. Кроме того, при длительном применении обнаруживается уменьшение числа рецидивов токсикомании.

4. Олигофрения

У олигофренов с периодическими изменениями активности и настроения соли лития также оказывают благоприятное влияние. Уменьшаются гиперактивность, агрессивность, тенденции к самоповреждению, психомоторное возбуждение,

раздражительность, колебания настроения, выраженность мориоподобных состояний. Больные становятся послушными, менее шумливыми, улучшаются их компенсаторные возможности в системе социальной адаптации и, самое главное, достигается определенная устойчивость состояния.

5. Состояния гиперактивности и эмоциональной неустойчивости у детей и подростков

Заметно редуцируются насыщенность аффективных переживаний, гиперактивность, раздражительность, агрессивность, эксплозивность, чрезмерная отвлекаемость на занятиях, нарушения поведения, импульсивность в поступках, невыдержанность, рассеянность. Увеличивается способность противостоять неудачам, уменьшается выраженность депрессивных реакций. Длительное применение лития приводит к стабилизации состояния, увеличивает способность к самоконтролю, усидчивость подростков. Вероятность положительного результата лечения возрастает при наличии у родственников аффективных расстройств, при отчетливо выраженной периодичности возникновения состояний и при бóльшем удельном весе в них собственно аффективной патологии.

6. Психопатии

Благоприятное воздействие литий оказывает при некоторых психопатиях, протекающих с эпизодами жестокой агрессивности, брутальными наклонностями, иногда актами насилия. Уменьшаются напряженность дисфории, эксплозивные аффективные реакции, раздражительность, вспыльчивость, неуживчивость больных. Больные начинают проявлять некоторую сдержанность, задумываются над возможными последствиями импульсивных вспышек своего гнева, улучшаются отношения с окружающими.

Возможно применение лития при гипертимических формах психопатии, характеризующихся постоянно повышенной возбудимостью, расторможенностью поведения, гиперактивностью, неутомимостью, общительностью, стабильно оптимистичным и веселым настроением. При этом некоторые больные говорят, что они стали более выдержаны, последовательны, разумны в своих действиях.

Соли лития нашли применение при характерологических расстройствах, сопровождающихся эмоциональной нестабильностью. Постоянные кратковременные (в течение нескольких часов или дней) колебания настроения, выражаю-

щиеся в легкой субдепрессии или гипомании дезадаптируют больного. Такие люди могут легко вспылить, а потом раскаиваться в этом, держатся независимо и даже с некоторым высокомерием, а при неудачах легко впадают в уныние и от всего этого сильно страдают в жизни. Литий приносит определенную стабильность состояния, способствует налаживанию интерперсональных связей, что улучшает социальную адаптацию и увеличивает конформность больных.

У акцентуированных личностей с преобладанием циклотимных или гипертимных черт препараты лития также проявляют свои нормотимические свойства.

7. Экзогенно-органические психозы

Вспышки маниакального характера и периодичность вообще свойственны не только МДП, но могут быть обусловлены экзогенно. Применение лития при периодических (диэнцефальных, клишеобразно протекающих) психозах у органиков, а также при некоторых маниакальных состояниях, развивающихся вследствие сосудистых и токсических процессов, оказывается достаточно эффективным. Благоприятные результаты достигаются применением лития при аффективных нарушениях в составе психоорганического синдрома. Заметно редуцируются аффективная неустойчивость с эксплозивностью, склонностью к моторным разрядам, раздражительность, брутальность, аффективная лабильность, дисфории, психопатоподобные расстройства. У больных с эйфорическим вариантом психоорганического синдрома эффект лития ниже, отмечается нерезкое снижение повышенного настроения, благодушия, расторможенности влечений.

Антитиреоидный и психотропный эффекты лития в ряде случаев с успехом используются эндокринологами при явлениях **тиреотоксикоза,** Базедовой болезни и опухолях щитовидной железы, протекающих с повышением ее функции. Уменьшаются раздражительность, аффективная возбудимость, лабильность настроения, расстройства сна. Поскольку соли лития способны снижать секрецию тироксина и вызывать состояние гипотиреоидного зоба, лечение желательно проводить под контролем функции щитовидной железы. При прогрессирующем падении ее и появлении клинических симптомов гипотиреоидизма (микседематозности) препараты лития необходимо отменить. Эти же рекомендации правомочны и при лечении аффективных психозов, протекающих на фоне гиперфункции щитовидной железы.

8. Поздние дискинезии

Поздние дискинезии являются неврологическим расстройством, однако, часто наблюдаются и лечатся в психиатрических клиниках, поскольку возникают вследствие длительного применения нейролептиков. Имеются наблюдения исчезновения поздних дискинезий при терапии литием. К литию более чувствительны оральные и лицевые дискинезии и меньше жевательные и хореоатетоидные двигательные расстройства. Кроме того, известны случаи заметного уменьшения выраженности симптомов хореи Гентингтона, спастической кривошеи и дискинетических двигательных расстройств, вызываемых L-дофой (леводопа).

Имеются указания на благоприятное действие лития при некоторых неврозах и эмоциональных расстройствах при эпилепсии.

IV. Побочные явления и осложнения терапии солями лития

Необходимо отметить, что соли лития при правильном их применении (контроле концентрации лития в плазме крови) более щадящее и безопасное средство лечения, чем нейролептики, ЭСТ и инсулинокоматозная терапия. Они редко вызывают неврологические побочные явления и неприятные субъективные ощущения. Вместе с тем, нужно учитывать относительную узость «терапевтического окна» концентрации лития в плазме крови ,т. е. близость терапевтических и токсических доз препарата. В связи с этим, довольно часто могут отмечаться нерезко выраженные явления передозировки и связанные с ней побочные явления. При этом принципиально важен вопрос при каких побочных эффектах требуется отменять препарат, а при каких возможно продолжение терапии. Принято выделять побочные явления, возникающие в период адаптации к препарату и развивающиеся, как правило, в первые 7—14 дней лечения, и побочные явления и осложнения, возникающие на поздних этапах терапии. Отдельно следует выделить выраженную интоксикацию солями лития.

1) Ранние побочные эффекты

Почти у 1/3 больных возникают желудочно-кишечные расстройства: тошнота, боли в эпигастральной области, потеря аппетита, извращение вкуса, характерный металличе-

ский привкус во рту, безразличие к пище, реже появляются рвота и диарея. Больные довольно часто жалуются на отсутствие бодрости, ощущения сна («несвежая голова»), вялость, усталость, реже на головные боли, головокружения, мышечную слабость. Иногда появляются жажда и частое мочеиспускание, легкий тремор рук. Все эти явления обычно исчезают после нескольких дней терапии и связаны с временным абсорбционным пиком лития в крови. При необходимости купирования этих явлений достаточно разделить суточную дозу на более дробный прием, перейти на пролонгированные формы препаратов лития или временно снизить дозу. Сразу после внутривенного введения оксибутирата лития иногда развиваются своеобразная эйфория, «кайф», головокружения, легкие обморочные состояния, не сопровождающиеся колебаниями сосудистого тонуса. В последующем, как правило, возникают легкая сонливость и особая внутренняя успокоенность, «умиротворенность». Внутримышечное введение препарата довольно болезненно и в ряде случаев появляются абсцессы. Типичные литиевые побочные явления и интоксикация, по сравнению с карбонатом лития, встречаются значительно реже, в связи с часто более низкой эффективной концентрацией лития в плазме крови.

2) Поздние побочные эффекты

Некоторые из описанных выше ранних побочных явлений могут принимать затяжной характер. Почти у половины больных наблюдается характерный литиевой тремор. Появляется неритмичное, медленное, крупноразмашистое дрожание пальцев рук, языка, век, а также нарушение почерка, не носящее характера микрографии (размашистое, иногда с пропусками букв письмо). Тремор часто заметен со стороны и мешает работающим больным, что может привести к самопроизвольной отмене лития. Антипаркинсонические средства в этих случаях не помогают. Необходимо либо снижение дозы лития, либо применение бета-блокаторов (анаприлин, обзидан, индерал), которые при назначении их в дозе 120—240 мг в сутки почти в половине случаев снимают тремор. При нарастании тремор может приобретать генерализованный характер, развиваются отдельные мышечные подергивания, «вздрагивания», возникает внутренняя дрожь, особого рода субъективно тяжело переносимая тасикинезия. Появляются симптомы дизартрии, тремор нижней челюсти, смазанная, сбивчивая речь, «скороговорка». Ускорение речевой продукции характеризуется оттенком насильственности,

толчкообразности, но без экситомоторного компонента, при полном отсутствии возбуждения или даже на фоне идеаторной заторможенности.

Наряду с тремором, очень часто встречаются функциональные почечные расстройства, увеличивается диурез, появляются симптомы несахарного диабета, жажда (в отдельных случаях больные выпивают от 5 до 10 литров жидкости в день), никтурия, иногда ночное недержание мочи (энурез), больные жалуются на частое мочеиспускание, постоянное ощущение переполненного мочевого пузыря. Удельный вес мочи приближается к 1,0. Некоторые больные жалуются на отеки голени и стоп, реже лица; в большинстве случаев это носит временный характер. Непосредственной причиной развития несахарного почечного диабета является прямое воздействие ионов лития на клетки дистальных канальцев почек, которые становятся нечувствительными к действию антидиуретического гормона, а также прямое угнетение литием синтеза последнего. Увеличение дозы лития приводит к дальнейшему усилению жажды и потреблению жидкости. Назначение диуретиков (гипотиазида, лазикса) иногда вызывает парадоксальный эффект уменьшения полиурии. Вместе с тем, увеличивается риск развития интоксикации литием. Поэтому при различных показаниях (соматических, «отмене» с диуретиками и др.) диуретики следует назначать с особой осторожностью и держать под постоянным контролем концентрацию лития в плазме крови.

Наиболее грозным осложнением, но чрезвычайно редким, является развитие хронической почечной недостаточности. При длительном применении лития иногда возникает так называемый интерстициальный нефрит, который выражается фиброзом и первичным воспалением интерстициальной ткани. Вследствие длительного токсического воздействия почки постепенно теряют способность поддерживать биохимический гомеостаз, снижается почечная функция, увеличивается содержание продуктов распада в крови (остаточный азот, мочевина), снижается клиренс креатинина. Ввиду возможности появления почечной недостаточности до начала терапии и один раз в год в процессе ее необходимо определение остаточного азота, мочевины, креатинина в крови, а также исследование клиренса креатинина. Появление полиурии, снижение концентрационной способности почек (пробы на концентрацию и разведение), повторные интоксикации литием всегда должны настораживать врача в плане возможного развития необратимых почечных нарушений. В связи с этим не следует злоупотреблять длительным (более 2 лет)

приемом солей лития в тех случаях, где они оказываются или заведомо могут оказаться (по указанным в главе о профилактике предикторам) малоэффективны.

Довольно часто отмечается прибавка веса. Главным образом это происходит за счет обильного калорийного питья. Поэтому таким больным необходимо рекомендовать соблюдение диеты и воздерживаться от сладких напитков.

В ряде случаев может развиваться довольно стойкая диарея, наличие которой требует более частого контроля за содержанием лития в крови. Многие больные, однако, не обращают на появление жидкого стула внимания и рассматривают его как известное облегчение после длительных запоров. Эти явления встречаются значительно реже у тех больных, которые одновременно с литием принимают антидепрессанты, что связано с холинолитическим действием последних.

Иногда возможно развитие своеобразного гипотиреоидного зоба (увеличение щитовидной железы, понижение ее функции, микседематозность и другие явления гипотиреоидизма).

Могут наблюдаться расстройства сердечного ритма (экстрасистолии, частичные блокады), депрессия и инверсия зубца Т на ЭКГ. Реже больные жалуются на кожные проявления, аллергические дерматиты, экземы, потерю либидо, импотенцию, вялость, усталость, ухудшение памяти, потерю вкуса к пище, облысение, а также развитие множественного кариеса вследствие разрушения зубной эмали. Еще более редко могут наблюдаться экстрапирамидные побочные явления в виде скованности, маскообразности лица, симптома «зубчатого колеса».

При длительном применении лития наблюдаются своеобразные субъективные переживания (побочные явления). Больные жалуются на некоторое понижение активности, снижение «общего уровня мыслительной активности», на отсутствие бодрости, «огонька», задора, на понижение «сообразительности», «интуиции», «эмоциональности», ощущают определенное равнодушие к окружающему. В некоторых случаях больные, занимающиеся творческим трудом, отмечают, что лечение сделало их жизнь «плоской, скучной, бесцветной», сковывает их активность, не дает полностью проявляться творческим способностям. Эти явления частично вызваны развитием своеобразной анестетической субдепрессии, при которой могут помогать небольшие дозы трициклических антидепрессантов.

Выраженные явления интоксикации солями лития встречаются редко и связаны либо со значительной передозировкой препарата, либо с заболеванием почек, приводящим к нарушению выведения лития. Отравление литием наступает при концентрации лития в плазме крови выше 1,5—2,0 мэкв/л. У некоторых больных симптомы интоксикации могут появляться при терапевтических уровнях концентрации лития в плазме. Главным фактором, обусловливающим развитие токсической реакции, служит не столько концентрация лития в плазме крови, сколько концентрация лития в клетках мозга, о которой можно косвенно судить по концентрации лития в эритроцитах. Симптомы литиевой интоксикации выражаются широким спектром клинических проявлений. Обычно явления интоксикации развиваются постепенно в течение нескольких суток и начинаются с желудочно-кишечных нарушений (тошнота, рвота) и усиления тремора. Затем появляется общая мышечная слабость с фасцикулярными подергиваниями мышц, отмечается характерный «токсический» облик больных (запекшиеся губы, сухость во рту, румянец щек, лихорадочный блеск глаз, непроизвольные тикообразные подергивания мимических мышц). Наблюдаются общая моторная заторможенность, сонливость, явления брадипсихизма, при движении — атаксия. Отмечается разной степени выраженности крупноразмашистый тремор, координация движений при пальце-носовой пробе, как правило, расстроена, речь смазана, дизартрия. При нарастании интоксикации появляются нейротоксические симптомы: спутанность сознания, дезориентировка, мнестические нарушения, двигательное беспокойство в пределах постели, симптом «обирания». Появляются очаговые неврологические симптомы: повышение сухожильных рефлексов, расстройство функции тазовых органов, нарушение аккомодации, кожной чувствительности, появление ряда патологических рефлексов, явлений менингизма. Из почечных симптомов, вместо характерной для лития полиурии, наблюдается острая задержка мочи (олигурия). Олигурия является наименее благоприятным симптомом, поскольку препятствует выведению лития из организма. Применение всех диуретиков, за исключением осмотических, усиливает ее. Отмечаются нерегулярность пульса, изменения на ЭКГ, падение АД. При нарастании интоксикации развиваются сопор, кома. Смерть, как правило, наступает от легочных осложнений (пневмонии).

Специфических антидотов при отравлении литием не существует. Тактика лечения должна быть направлена на

поддержание основных функций организма и выведение лития. При явлениях интоксикации необходимо прекратить прием препаратов лития, назначить обильное питье и увеличить суточное потребление поваренной соли. При приеме одномоментно большого количества таблеток нужно своевременно промыть желудок. В тяжелых случаях рекомендуется проведение дезинтоксикационных мероприятий, внутривенное введение антагонистов лития — 10% хлористого натрия до 300,0 в сутки, гидрокарбоната натрия 5% — до 300,0, применение осмотических диуретиков (маннитола до 60 г или мочевины до 60 г в сутки) внутривенно капельно с добавлением 20 мл 2,4%-ного раствора эуфиллина. Более быстрому купированию осложнения способствует также назначение пирацетама в капельницу или внутримышечно. Особое внимание следует уделить профилактике пневмонии (назначение антибиотиков, отхаркивающих средств, периодические изменения положения в постели, тщательный уход и правильное кормление больного), а также контролю гомеостаза водно-электролитного баланса, щелочно-кислотного равновесия и поддержанию деятельности сердечно-сосудистой системы. Можно рекомендовать следующие примерные схемы дезинтоксикационной терапии:

1. Раствор гидрокарбоната натрия 4% — 300,0
   — » — хлорида калия 10% — 20,0
   — » — глюкозы 20% — 400,0
   Инсулин — 16 ед.
   Мочевина — 60 г
   Раствор сернокислой магнезии — 25% — 10,0
   Реополиглюкин — 400,0
   Раствор эуфиллина 2,4% — 10,0
2. Раствор хлорида натрия 10% — 400,0
   Гемодез — 400,0
   Желатиноль — 400,0
   Раствор эуфиллина — 2,4% — до 20,0
   Маннитол — до 60 г
   Панангин — 10,0
3. Раствор хлорида натрия 0,9% — 1000,0
   (или раствор электролитов — 1000,0)
   Раствор глюкозы 5% — 1000,0
   Кокарбоксилаза — 100 мг
   Витамин B_1 — 3,0
   — » — B_6 — 3,0
   — » — C — 5,0
   — » — PP — 2,5

   } 2 раза в день

Интенсивность лечения, т. е. количество вводимых за сутки жидкости, электролитов, диуретиков и др., зависит от тяжести состояния больного. Терапия проводится под контролем гематокрита, электролитного баланса (норма калия — 16—20 мг%, норма натрия — 325—375 мг%), щелочно-кислотного равновесия, содержания остаточного азота (норма — 40 мг%), мочевины (норма — 40 мг%), креатинина (норма — 0,4—1,2 мг%) и лития в плазме крови.

Отдельно вводят: витамин B_{12} — 800γ 2 раза в день в/м, а при падении сердечной деятельности также кордиамин 2,0; раствор строфантина 0,05% 1,0; раствор кофеина 20% — 2,0; раствор гидрохлорида эфедрина 5% — 1,0 3 раза в сутки в/м или подкожно.

Для борьбы с судорожными явлениями в капельницу добавляют седуксен. При развитии пневмонии назначают этазол 10% — 10,0 — 4 раза в сутки в/в или в/м; из антибиотиков — пенициллин по 500 тысяч единиц — 6—8 раз в сутки внутримышечно или морфоциклин по 300 тыс. ед. 3 раза в сутки внутримышечно и внутривенно на 250 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия.

Тяжелые случаи отравления литием требуют перевода больного в токсикологический центр и проведения гемодиализа.

Имеются отдельные указания о развитии своеобразных нейротоксических осложнений вследствие применения сочетания лития с нейролептиками или антидепрессантами и обусловленных их взаимодействием.

При сочетанной терапии литием с нейролептиками побочные реакции в целом возникают чаще, чем при изолированном применении солей лития и несколько реже, чем при нейролептической терапии. При наличии признаков органической недостаточности ЦНС в анамнезе и побочные явления наблюдаются почти в 2 раза чаще, чем без них. Поэтому больным с признаками «органически неполноценной почвы» сочетанная терапия должна применяться с бо́льшей осторожностью или по возможности не применяться вообще. Наиболее щадящим режимом терапии у таких больных является изолированное применение солей лития с большими дозами транквилизаторов (феназепам, седуксен).

«Нейролептические» побочные явления при сочетанной терапии возникают в более мягкой форме и реже, чем при применении одних нейролептиков, и характеризуются рядом клинических особенностей.

«Литиевые» побочные явления при сочетанной терапии встречаются чаще, носят более выраженный, протрагированный характер и также отличаются рядом клинических особенностей от побочных эффектов, возникающих при изолированной терапии литием. Тремор чаще приобретает генерализованный характер, у некоторых больных наряду с ним отмечается своеобразное ухудшение психического состояния, развивается внутривенная напряженность, дрожь, взбудораженность, отсутствие душевной устойчивости, уравновешенности, раздражительность, эксплозивность, эмоциональная лабильность, импульсивность, нарушение памяти на текущие события. Возрастает риск развития симптомов литиевой интоксикации при терапевтических уровнях лития в плазме крови. Интоксикация чаще развивается остро с неврологической симптоматики. Желудочно-кишечные симптомы не выражены. Эти первые признаки отравления литием маскируются антиэметическими свойствами нейролептиков, что затрудняет раннюю диагностику передозировки.

Наряду с характерными «литиевыми» и «нейролептическими» побочными явлениями, в клинике периодически наблюдаются своеобразные «литиево-нейролептические» побочные явления, обусловленные лекарственным взаимодействием препаратов. Эти явления могут исчезать при отмене любого из ингредиентов терапии, практически не устраняются антипаркинсоническими средствами и не изменяются при введении солей — антагонистов лития.

Тяжелые нейротоксические реакции наблюдаются крайне редко. Они представляют собой, как правило, острую токсическую энцефалопатию с глубоким помрачением сознания, развитием общемозговой, мозжечковой и стволовой неврологической симптоматики, признаками отека мозга.

При наличии церебрально-сосудистой патологии литий в сочетании с нейролептиками, наиболее сильно влияющими на сосудистый тонус (тизерцин), может выступать в роли «триггера», дающего толчок развитию церебрально-сосудистых динамических нарушений. При этом, в числе первых симптомов иногда наблюдаются упущения в самообслуживании, дисмнестические расстройства (больные не помнят ближайших событий), тремор, атаксия, невнятная речь. При утяжелении симптоматики может развиться обнубиляция, переходящая в эпизоды делириозной спутанности по ночам, с дезориентировкой во времени и окружающей ситуации, а также с частичной ретроградной амнезией. Больные с патологией сердечно-сосудистой системы, особенно гипертонической болезнью, наиболее предрасположены к развитию

подобных осложнений. Лечение таких состояний заключается в отмене всей психотропной терапии, проведении дезинтоксикационных мероприятий; назначаются внутривенные вливания глюкозы с витаминами, магнезии, хлористого натрия, эуфиллина, мочевины, сердечно-сосудистые средства. Полезно присоединение пирацетама внутривенно или внутримышечно до 4 г в сутки.

Своеобразный побочный эффект наблюдается у некоторых больных при комбинации лития с неулептилом. Больные периодически становятся немотивированно возбужденными, раздражительными, злобными, жалуются на внутреннюю напряженность, «заряженность», отсутствие отдыха, уравновешенности. Внезапно может возникать аффективная лабильность с характером насильственности (то плач, то смех, пение). При этом больные полностью критичны к своему новому состоянию, просят избавить их от этого тягостного ощущения. При отмене одного из препаратов все явления исчезают в течение одного-двух дней, при возобновлении комбинации появляются вновь. Антипаркинсонические средства и ноотропил влияния не оказывают.

В ряде случаев при сочетании лития со стелазином больные жалуются на появление кошмарных сновидений, отсутствие чувства сна по утрам. Могут развиваться эпизоды сомнамбулизма, не свойственные ранее картине заболевания отдельные гипнагогические психосензорные расстройства схемы тела, элементарные истинные галлюцинации в виде неясных звуков, шумов, окликов, «ярких вспышек в глазах» перед сном, явления «уже виденного» и «никогда невиденного». Больные четко связывают эти симптомы с приемом обоих препаратов. Для прекращения их достаточно отмены одного из компонентов терапии.

Особо следует выделить легкую психоорганическую (энцефалопатическую) симптоматику, наблюдающуся при сочетании лития со стелазином, меллерилом, галоперидолом. Как правило, она отмечается после выхода из острого психоза. Таких больных характеризует пассивность, несобранность, неуверенность в своих силах, рассеянность, колебания внимания, слабовыраженные интеллектуально-мнестические нарушения, временами монотонная назойливость (акайрия), угодливость, слащавость, неряшливость, небрежность в одежде при формальной критичности в сочетании с легкими экстрапирамидными побочными явлениями. Гипертимный аффект приобретает оттенок эйфории, безмятежности. Создается впечатление некоторой интеллектуальной несостоятельности, «ступидности» больных. Симптоматика довольно тор-

пидна к любой терапии, при частичной отмене препаратов улучшение наступает через достаточно длительный промежуток времени, а в некоторых случаях не наступает вообще. Полная отмена терапии, как правило, также малоэффективна, а иногда приводит к рецидиву психоза. Наиболее адекватной лечебной тактикой является отмена нейролептика и присоединение ноотропила или пирацетама (2,4 г в сутки) к литию. В большинстве случаев выраженность этого своеобразного «психоорганического синдрома» уменьшается в течение месяца.

Несмотря на некоторое учащение и появление серьезных побочных явлений, сочетанное применение лития с нейролептиками, по нашему мнению, себя оправдывает, являясь самым эффективным и достаточно безопасным способом терапии маниакальных и маниакально-бредовых состояний. Относительное увеличение частоты осложнений происходит за счет «литиевой» группы побочных эффектов. Поэтому при сочетанной терапии необходимо лишь более тщательно следить за изменениями психического и соматического состояния больных (особенно за появлением ранних симптомов интоксикации литием), сопутствующей соматической патологией (почечной, тиреоидной, сосудистой), своевременно выявлять признаки «органически неполноценной почвы», регулярно проверять концентрацию лития в плазме крови и, сообразно всему этому, гибко менять терапевтическую тактику, не злоупотребляя назначением препаратов лития там, где они заведомо будут малоэффективны.

V. Предосторожности и противопоказания терапии литием

До начала терапии солями лития больные подвергаются тщательному соматическому обследованию. Особое внимание уделяется состоянию почечно-выделительной системы, выявляется наличие воспалительных почечных заболеваний в анамнезе, производятся общие анализы крови и мочи, в крови определяются остаточный азот, мочевина, креатинин. При подозрении на сниженную концентрационную способность почек и скрытую почечную недостаточность (снижение клубочковой фильтрации) желательно определение клиренса креатинина и проведение пробы на сухоедение (концентрацию) и пробы на разведение. Лицам пожилого возраста показана предварительная консультация окулиста для

исключения начальных форм помутнения хрусталика, поскольку литий способствует ускорению развития старческой катаракты. При общем осмотре необходимо обращать внимание на состояние щитовидной железы.

Главным противопоказанием к терапии солями лития, в особености длительной профилактической терапии, являются заболевания почек, приводящие к нарушению их функции. Помимо этого, литий противопоказан при тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях с явлениями декомпенсации и стойкими нарушениями сердечного ритма, а также при резких нарушениях обмена с выраженным ожирением. Относительными противопоказаниями являются эу- и гипотиреоидный зоб, микседема. С особой осторожностью препараты лития нужно применять больным, находящимся на диете с ограничением соли, поскольку ограниченное поступление в организм экзогенного натрия может привести к задержке лития, его кумуляции и возникновению интоксикации. Так как избыток или недостаток поваренной соли в пище резко отражается на концентрации лития в плазме крови, больные на протяжении всей терапии должны получать обычное и приблизительно постоянное количество соли в сутки (стол № 15). Увеличению содержания лития в организме способствуют ограничение приема жидкости; повышенное потоотделение при жаркой погоде, работе в горячих цехах, соматических заболеваниях, протекающих с высокой температурой; прием потогонных средств, антипиретиков, диуретиков тиазидового ряда, этакриновой кислоты, фуросемида и, в меньшей степени, триамтерена и спиронолактона. Повышать концентрацию лития в плазме крови также способен индометацин (метиндол, интебан). Совместное применение с метилдофой (допегит, альдомет) может иногда приводить к усилению гипертензии и развитию интоксикации, а гидроксизин (атаракс) усиливает угнетающее действие лития на процессы реполяризации в сердечной мышце и ускоряет токсическое действие на сердечно-сосудистую систему. Комбинация лития с финлепсином (карбамазепин, тегретол), который иногда, дополнительно к проводимому лечению, назначают при некоторых, связанных с «органически неполноценной почвой», терапевтически резистентных маниях, а также при континуальных колебаниях аффекта, в отдельных случаях может вызывать своеобразный побочный эффект, напоминающий симптомы нерезкой интоксикации литием, в виде головокружений, атаксии, взбудораженности, легкой степени дезориентировки, спутанности, речевой разорванности и обострение психотической симптома-

тики. Поэтому применение указанных препаратов с солями лития следует избегать или проводить с особой осторожностью.

Препараты лития не рекомендуется назначать в первые 3 месяца беременности.

Главный психиатр

А. А. Чуркин

Л-78073 от 31.01.83 г. Зак. 264 Тир. 3000

Типография Министерства здравоохранения СССР